

Pyrrolderivate

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Serin/Threonin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter Krankheiten.

15

20

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren von Raf-Kinasen.

25

Protein-Phosphorylierung ist ein fundamentaler Prozess für die Regulation von Zellfunktionen. Die koordinierte Wirkung von sowohl Proteinkinasen als auch Phosphatasen kontrolliert die Phosphorylierungsgrade und folglich die Aktivität spezifischer Zielproteine. Eine der vorherrschenden Rollen der Protein-Phosphorylierung ist bei der Signaltransduktion, wenn extrazelluläre Signale amplifiziert und durch eine Kaskade von Protein-Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsereignissen, z. B. im p21^{ras}/raf-Weg propagiert werden.

30

35

Das p21^{ras}-Gen wurde als ein Onkogen der Harvey- und Kirsten-Ratten-Sarkom-Viren (H-Ras bzw. K-Ras) entdeckt. Beim Menschen wurden charakteristische Mutationen im zellulären Ras-Gen (c-Ras) mit vielen verschiedenen Krebstypen in Verbindung gebracht. Von diesen mutanten

Allelen, die Ras konstitutiv aktiv machen, wurde gezeigt, dass sie Zellen, wie zum Beispiel die murine Zelllinie NIH 3T3, in Kultur transformieren.

5 Das p21^{ras}-Onkogen ist ein wichtiger beitragender Faktor bei der Entwicklung und Progression humaner solider Karzinome und ist bei 30 % aller humaner Karzinome mutiert (Bolton et al. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). In seiner normalen, nicht mutierten Form ist das Ras-Protein ein Schlüsselement der Signaltransduktionskaskade, die durch Wachstumsfaktor-Rezeptoren in fast
10 allen Geweben gesteuert wird (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

15 Biochemisch ist Ras ein Guanin-Nukleotid-bindendes Protein, und das Zyklieren zwischen einer GTP-gebundenen aktivierten und einer GDP-gebundenen ruhenden Form wird von Ras-endogener GTPase-Aktivität und anderen Regulatorproteinen strikt kontrolliert. Das Ras-Genprodukt bindet an Guanintriphosphat (GTP) und Guanindiphosphat (GDP) und
20 hydrolysiert GTP zu GDP. Ras ist im GTP-gebundenen Zustand aktiv. In den Ras-Mutanten in Krebszellen ist die endogene GTPase-Aktivität abgeschwächt, und folglich gibt das Protein konstitutive Wachstumssignale an „Downstream“-Effektoren, wie zum Beispiel an das Enzym Raf-Kinase ab.
25 Dies führt zum krebsartigen Wachstum der Zellen, die diese Mutanten tragen (Magnuson et al. (1994) Semin. Cancer Biol., 5, 247-53). Das Ras-Proto-Onkogen benötigt ein funktionell intaktes C-Raf-1-Proto-Onkogen, um in höheren Eukaryoten durch Rezeptor- und Nicht-Rezeptor-Tyrosin-Kinasen initiierte Wachstums- und Differenzierungssignale zu transduzieren.
30

Aktiviertes Ras ist für die Aktivierung des C-Raf-1-Proto-Onkogens notwendig, die biochemischen Schritte, durch die Ras die Raf-1-Protein-
35 (Ser/Thr)-Kinase aktiviert, sind jedoch inzwischen gut charakterisiert. Es wurde gezeigt, dass das Inhibieren des Effekts von aktivem Ras durch

Inhibition des Raf-Kinase-Signalwegs mittels Verabreichung von deaktivierenden Antikörpern gegen Raf-Kinase oder mittels Koexpression dominanter negativer Raf-Kinase oder dominanter negativer MEK (MAPKK), dem Substrat der Raf-Kinase, zur Reversion transformierter Zellen zum normalen Wachstumsphänotyp führt, siehe: Daum et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 474-80; Fridman et al. (1994) J Biol. Chem., 269, 30105-8. Kolch et al. (1991) Nature, 349, 426-28) und zur Besprechung Weinstein-Oppenheimer et al. Pharm. & Therap. (2000), 88, 229-279.

Auf ähnliche Weise wurde die Inhibition von Raf-Kinase (durch Antisense-Oligodesoxynukleotide) in vitro und in vivo mit der Inhibition des Wachstums einer Reihe verschiedener humaner Tumortypen in Beziehung gebracht (Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75; Geiger et al. (1997), Clin. Cancer Res. 3(7):1179-85; Lau et al. (2002), Antisense Nucl. Acid. Drug Dev. 12(1): 11-20; Mc Phillips et al. (2001), Br. J. Cancer 85(11): 1754-8).

Raf-Serin- und Threonin-spezifische Protein-Kinasen sind cytosolische Enzyme, die das Zellwachstum in einer Reihe verschiedener Zellsysteme stimulieren (Rapp, U.R., et al. (1988) in The Oncogene Handbook; T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.) Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., et al. (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol. Potter und Melchers (Hrsg.), Berlin, Springer-Verlag 166:129-139).

Drei Isozyme wurden charakterisiert:

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., et al. (1986) Nucleic Acids Res. 14:1009-1015). A-Raf (Beck, T.W., et al. (1987) Nucleic Acids Res. 15:595-609), und B-Raf (Qkawa, S., et al. (1998) Mol. Cell. Biol. 8:2651-2654; Sithanandam, G. et al. (1990) Oncogene:1775). Diese Enzyme unter-

scheiden sich durch ihre Expression in verschiedenen Geweben. Raf-1 wird in allen Organen und in allen Zelllinien, die untersucht wurden, exprimiert, und A- und B-Raf werden in Urogenital- bzw. Hirngeweben exprimiert (Storm, S.M. (1990) *Oncogene* 5:345-351).

5

Raf-Gene sind Proto-Onkogene: Sie können die maligne Transformation von Zellen initiieren, wenn sie in spezifisch veränderten Formen exprimiert werden. Genetische Veränderungen, die zu onkogener Aktivierung führen, erzeugen eine konstitutiv aktive Proteinkinase durch Entfernung oder Interferenz mit einer N-terminalen negativen Regulatordomäne des Proteins (Heidecker, G., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:2503-2512; Rapp, U.R., et al. (1987) in *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo). Mikroinjektion in NIH 3T3-Zellen von onkogen aktivierten, aber nicht Wildtyp-Versionen des mit Expressionsvektoren von *Escherichia coli* präparierten Raf-Proteins führt zu morphologischer Transformation und stimuliert die DNA-Synthese (Rapp, U.R., et al. (1987) in *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo; Smith, M. R., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:3828-3833).

10

15

20

Aktivierende Mutanten von B-Raf wurden in verschiedenen menschlichen Krebsarten identifiziert, z.B. des Darms, der Eierstöcke, Melanomen und Sarkomen (Davies, H. et al. (2002), *Nature* 417, 949-945; publiziert online 9. Juni 2002, 10.1038/nature00766). Überwiegende Mutation ist eine einzige phosphomimetische Substitution in der Kinase-Aktivierungsdomäne (V599E), die zu einer konstitutiven Kinaseaktivität und Transformation von NIH3T3-Zellen führt.

25

30

Der Vorgang der Angiogenese stellt die Entwicklung von neuen Blutgefäßen, in der Regel Kapillaren, aus dem bereits bestehenden Gefäßsystem dar. Angiogenese ist so definiert, dass sie (i) die Aktivierung von Endothelzellen; (ii) eine erhöhte Gefäßpermeabilität; (iii) anschließende

35

- 5 Auflösung der Basalmembran und Extravasation von Plasmabestand-
teilen, die zur Bildung einer vorläufigen extrazellulären Fibringel-Matrix
führen; (iv) die Proliferation und Mobilisierung von Endothelzellen; (v) die
Reorganisation von mobilisierten Endothelzellen zur Bildung funktioneller
Kapillaren; (vi) die Bildung des Kapillarschenkels und (vii) die Ablagerung
einer Basalmembran sowie die Rekrutierung perivaskulärer Zellen zu neu
gebildeten Gefäßen umfasst.
- 10 Eine normale Angiogenese wird während des Gewebswachstums von der
Embryonalentwicklung bis zur Reifung aktiviert und tritt dann während des
Erwachsenenlebens in einen Zeitraum relativer Ruhe ein.
- 15 Eine normale Angiogenese wird auch während der Wundheilung und in
bestimmten Stadien des weiblichen Reproduktionszyklus' aktiviert. Unan-
gemessene oder pathologische Angiogenese wurde mit verschiedenen
Erkrankungszuständen in Verbindung gebracht, einschließlich verschie-
dener Retinopathien; ischämischer Erkrankung; Atherosklerose; chroni-
20 scher entzündlicher Störungen; rheumatoider Arthritis und Krebs. Die Rolle
der Angiogenese bei Erkrankungszuständen ist zum Beispiel in Fan et al.,
Trends in Pharmacol Sci. 16:54 66; Shawver et al., DOT Bd. 2, Nr. 2
Februar 1997; Folkmann, 1995, Nature Medicine 1:27-31 erläutert.
- 25 Bei Krebs wurde gezeigt, dass das Wachstum solider Tumore Angio-
genese-abhängig ist. (Siehe Folkmann, J., J. Nat'l. Cancer Inst., 1990, 82,
4-6). Folglich ist die Ansteuerung pro-angiogenetischer Wege eine Strate-
30 gie, die weitverbreitet verfolgt wird, um neue Therapeutika auf diesen
Gebieten eines großen, unerfüllten medizinischen Bedarfs bereitzustellen.
- 35 Raf ist am Angiogenesevorgang beteiligt. Endotheliale Wachstumsfaktoren
(z.B. Gefäßendothelwachstumsfaktor VEGF oder basischer Fibroblasten-
Wachstumsfaktor bFGF) aktivierten Rezeptor-Tyrosinkinasen (z.B.
VEGFR-2) und signalisieren durch die Ras/Raf/Mek/Erk-Kinasekaskade

und schützen Endothelzellen vor Apoptose (Alavi et al. (2003), Science 301, 94-96; Hood, J.D., et al. (2002) Science 296, 2404; Mikula, M., et al. (2001) EMBO J. 20, 1952; Hauser, M., et al. (2001) EMBO J. 20, 1940; Wojnowski et al. (1997) Nature Genet. 16, 293). Die Aktivierung von VEGFR-2 durch VEGF ist ein entscheidender Schritt im Signalübertragungsweg, der die Tumorangiogenese einleitet. Die VEGF-Expression kann für Tumorzellen konstitutiv sein und kann auch als Antwort auf bestimmte Reize hochreguliert werden. Einer dieser Reize ist Hypoxie, wobei die VEGF-Expression sowohl in Tumor- als auch in benachbarten Wirtsgeweben hochreguliert wird. Der VEGF-Ligand aktiviert VEGFR-2 durch Bindung mit dessen extrazellulärer VEGF-Bindungsstelle. Dies führt zur Rezeptor-Dimerisierung von VEGFRs und zur Autophosphorylierung von Tyrosinresten an der intrazellulären Kinasedomäne von VEGFR-2. Die Kinasedomäne bewirkt einen Transfer eines Phosphats von ATP auf die Tyrosinreste, wodurch Bindungsstellen für Signalproteine stromabwärts von VEGFR-2 bereitgestellt werden, was schließlich zur Einleitung der Angiogenese führt (McMahon, G., The Oncologist, Bd. 5, Nr. 90001, 3-10, April 2000).

Mäuse mit einer gezielten Zerstörung im Braf-Gen sterben an Gefäßdefekten während der Entwicklung (Wojnowski, L., et al., 1997, Nature Genetics 16, Seite 293-296). Diese Mäuse zeigen Mängel in der Bildung des Gefäßsystems und in der Angiogenese, z.B. vergrößerte Blutgefäße und erhöhten apoptotischen Tod von differenzierten Endothelzellen.

Folglich ist aktiviertes Raf-1 ein intrazellulärer Aktivator des Zellwachstums. Raf-1-Protein-Serin-Kinase ist ein Kandidat für den „Downstream“-Effektor der Mitogen-Signaltransduktion, da Raf-Onkogene dem Wachstumsarrest begegnen, der aus einer Blockade zellulärer Ras-Aktivität aufgrund einer zellulären Mutation (Ras-revertante Zellen) oder Mikroinjektion von Anti-Ras-Antikörpern resultiert (Rapp, U.R., et al. (1988) in

The Oncogene Handbook, T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.), Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543).

5 Die C-Raf-Funktion ist für die Transformation durch eine Reihe verschiedener Membran-gebundener Onkogene und für die Wachstumsstimulation durch in Sera enthaltene Mitogene erforderlich (Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543). Raf-1-Protein-Serin-Kinase-Aktivität wird
10 durch Mitogene über die Phosphorylierung reguliert (Morrison, D.K., et al. (1989) Cell 58:648-657), welche auch die subzelluläre Verteilung bewirkt (Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184. Zu Raf-1-aktivierenden Wachstumsfaktoren zählen der aus Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (PDGF) (Morrison, D.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), der Kolonien-stimulierende Faktor (Baccarini, M., et al. (1990) EMBO J. 9:3649-3657), Insulin (Blackshear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118), der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) (Morrison, R.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859),
20 Interleukin-2 (Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227) und Interleukin-3 und der Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierende Faktor (Carroll, M.P., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:19812-19817).

Nach der Mitogen-Behandlung von Zellen transloziert die transient aktivierte Raf-1-Protein-Serin-Kinase in den perinukleären Bereich und den
30 Nukleus (Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184). Zellen, die aktiviertes Raf enthalten, sind in ihrem Genexpressionsmuster verändert (Heidecker, G., et al. (1989) in Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis, N. Colburn (Hrsg.), Marcel Dekker, Inc., New York, S. 339-374) und Raf-oncogenes activate transcription from Ap-1/PEA3-dependent
35 promoters in transient transfection assays (Jamal, S., et al. (1990) Science

344:463-466; Kaibuchi, K., et al. (1989) J. Biol. Chem. 264:20855-20858; Wasylyk, C., et al. (1989) Mol. Cell. Biol. 9:2247-2250).

5 Es gibt mindestens zwei unabhängige Wege für die Raf-1-Aktivierung durch extrazelluläre Mitogene: Einen, der Proteinkinase C (KC) beinhaltet, und einen zweiten, der durch Protein-Tyrosin-Kinasen initiiert wird (Black-shear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12131-12134; Kovacina, K.S., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118; Morrison, D.K., et al. (1988) 10 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859; Siegel, J.N., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:18472-18480; Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227). In jedem Fall beinhaltet die Aktivierung Raf-1-Protein-Phosphorylierung. Raf-1-Phosphorylierung kann eine Folge einer Kinase- 15 Kaskade sein, die durch Autophosphorylierung amplifiziert wird, oder kann vollkommen durch Autophosphorylierung hervorgerufen werden, die durch Bindung eines vermutlichen Aktivierungsliganden an die Raf-1-Regulator-domäne, analog zur PKC-Aktivierung durch Diacylglycerol initiiert wird (Nishizuka, Y. (1986) Science 233:305-312).

20
25
30
35
Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Protein-kinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser

5 Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279).

10 Die Synthese von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Raf-Kinasen spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

15 Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

20 Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften der Tyrosinkinase. Es wurde weiterhin gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Inhibitoren des Enzyms Raf-Kinase sind. Da das Enzym ein „Downstream“- Effektor von p21^{ras} ist, erweisen sich die Inhibitoren in pharmazeutischen Zusammensetzungen für die human- oder veterinär-
25 medizinische Anwendung als nützlich, wenn Inhibition des Raf-Kinase-Weges, z. B. bei der Behandlung von Tumoren und/oder durch Raf-Kinase vermitteltem krebsartigen Zellwachstum, angezeigt ist. Die Verbindungen sind insbesondere nützlich bei der Behandlung solider Karzinome bei
30 Mensch und Tier, z. B. von murinem Krebs, da die Progression dieser Krebse abhängig ist von der Ras-Protein-Signaltransduktionskaskade und deshalb auf die Behandlung durch Unterbrechung der Kaskade, d. h. durch Inhibition der Raf-Kinase, anspricht. Dementsprechend wird die
35 erfindungsgemäßen Verbindung oder ein pharmazeutisch unbedenkliches

Salz davon für die Behandlung von Krankheiten verabreicht, die durch den Raf-Kinase-Weg vermittelt werden, besonders Krebs, einschließlich solider Karzinome, wie zum Beispiel Karzinome (z. B. der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der Harnblase oder des Kolons), myeloische

5 Erkrankungen (z. B. myeloische Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom), pathologische Angiogenese und metastatische Zellmigration. Die Verbindungen sind ferner nützlich bei der Behandlung der Komplementaktivierungs-abhängigen chronischen Entzündung

10 (Niculescu et al. (2002) Immunol. Res., 24:191-199) und durch HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Typ 1) induzierte Immunschwäche (Popik et al. (1998) J Virol, 72: 6406-6413), Infektionserkrankung, Influenza A virus (Pleschka, S. et al. (2001), Nat. Cell. Biol., 3(3):301-5) und

15 Helicobacter pylori Infektion (Wessler, S. et al. (2002), FASEB J., 16(3): 417-9).

Es wurde überraschend gefunden, dass erfindungsgemäßen Verbindungen mit Signalwegen, besonders mit den hierin beschriebenen

20 Signalwegen und bevorzugt dem Raf-Kinase-Signalweg interagieren können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in auf Enzymen basierenden Assays, zum Beispiel Assays wie hierin beschrieben, leicht nachweisbar ist. In

25 derartigen auf Enzymen basierenden Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich

30 dokumentiert wird.

Wie hierin besprochen, sind diese Signalwege für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von

35 Erkrankungen, die von den genannten Signalwegen durch Interaktion mit einem oder mehreren der genannten Signalwege abhängig sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren der hierin beschriebenen Signalwege. Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren des Raf-Kinase-Weges. Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren der Raf-Kinase. Ein noch bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren einer oder mehrerer Raf-Kinasen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und C-Raf-1. Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren von C-Raf-1.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, bevorzugt den hier beschriebenen Erkrankungen, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden und insbesondere Erkrankungen, die durch Raf-Kinasen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus A-Raf, B-Raf and C-Raf-1 verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Gewöhnlich werden die hier besprochenen Erkrankungen in zwei Gruppen eingeteilt, in hyperproliferative und nicht hyperproliferative Erkrankungen. In diesem Zusammenhang werden Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten als nicht krebsartige Krankheiten angesehen, von denen Arthritis, Entzündung, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten gewöhnlich als nicht hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden. In diesem Zusammenhang sind Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs,

5 Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie als krebsartige Erkrankungen anzusehen, die alle gewöhnlich als hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden. Insbesondere krebsartiges Zellwachstum und insbesondere durch Raf-Kinase vermitteltes krebsartiges Zellwachstum ist eine Erkrankung, die ein Ziel der vorliegenden Erfindung darstellt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb
10 erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

20 Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B.
25 zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind
30 nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch
35 Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit

kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

5

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

10

15

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

20

25

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

30

35

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung z.B. Walters et al., Nature Drug Discovery 2003, 2; 259-266). Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien

als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

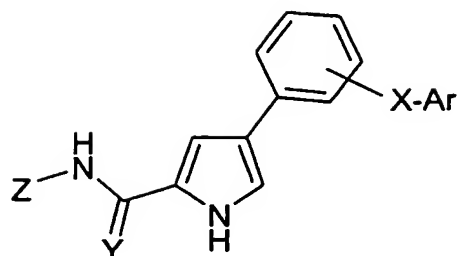
Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J., 2002, 366,977-981).

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

STAND DER TECHNIK

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



5

worin

- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,
- 10 X -O-, -S-, $-(CH_2)_n$ -, $-C(=O)$ -, $-CH(OH)$ -, $-(CH_2)_nO$ -,
 $-O(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nS$ -, $-S(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nNH$ -,
 $-NH(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nNA$ -, $-NA(CH_2)_n$ -, $-CHHal$ - oder
 $-C(Hal)_2$ -,
- 15 Y O, S, $CH-NO_2$, $C(CN)_2$ oder $N-R^4$,
Z -Ar, -Ar-X-Ar, $-CH_2-Ar$ oder $-CH_2-Ar-X-Ar$,
- Het ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4 N-,
O- und/oder S-Atomen,
- 20 R^1 A, Ar' , OR^3 , SR^3 , OAr' , SAr' , $N(R^3)_2$, $NHAr'$, Hal, NO_2 , CN,
 $(CH_2)_mCOOR^3$, $(CH_2)_mCON(R^3)_2$, COR^3 , $S(O)_mA$, $S(O)_mAr'$,
 $NHCOA$, $NHCOAr'$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar'$, $SO_2N(R^3)_2$,
 $-O-(CH_2)_p-NH_2$, $-O-(CH_2)_p-NHA$,
25 $-O-(CH_2)_p-NA_2$, $-NH-(CH_2)_p-NH_2$, $-NH-(CH_2)_p-NHA$,
 $-NH-(CH_2)_p-NA_2$, $-NA-(CH_2)_p-NH_2$, $-NA-(CH_2)_p-NHA$,
 $-NA-(CH_2)_p-NA_2$, $-O-(CH_2)_n-Het^1$ oder Het^1 ,
- R^3 H, A oder $-(CH_2)_nAr'$,
- R^4 H, CN, OH, A, $(CH_2)_mAr'$, COR^3 , $COAr'$, $S(O)_mA$ oder $S(O)_mAr'$,
- 30 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch
A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH_2 , NHA, NA_2 , NPh, Hal,
 NO_2 , CN, $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOA$, $(CH_2)_mCONH_2$,
 $(CH_2)_mCONHA$, CHO, COA, $S(O)_mA$, $S(O)_mPh$, $NHCOA$,
35 $NHCOPh$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ph$ oder SO_2NH_2 substituiertes
Phenyl,

- Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, CN, COOR, COOH, NH₂, NO₂, OH oder OA substituier-tes Phenyl,
- Het¹ einkerniger gesättigter Heterocycl-
5 mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nHal, NH₂, =NH, =N-OH, =N-OA und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituier-
t sein kann,
- A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- 10 Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1, 2 oder 3,
- m 0, 1 oder 2,
- p 1, 2, 3 oder 4

15 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen

25 Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

30 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die

35 im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

5 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder
10 erstrebt wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

15 verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

20 Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

25 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

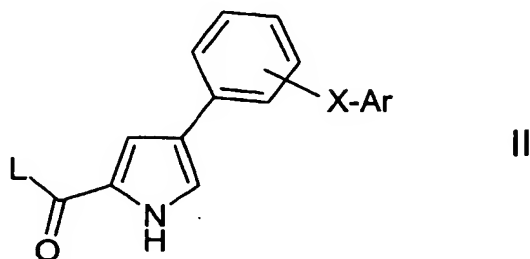
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereo-
30 isomerer Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
35 nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Y O bedeutet,
eine Verbindung der Formel II

5

10

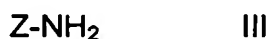


15

worin X und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III

20



worin Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umsetzt,

25

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

30

Vor- und nachstehend haben die Reste X, Y, Z und Ar die bei der Formel I
angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes
angegeben ist.

35

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin
Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner

auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter
5 bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder
10 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

15 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder Pentylen.

R^1 bedeutet vorzugsweise z.B. A, wie z.B. Methyl oder Ethyl; Ar' , wie z.B. Phenyl, F-, Cl- oder Bromphenyl oder Toly; OR^3 , wie z.B. Hydroxy, 20 Methoxy oder Ethoxy; SR^3 , wie z.B. SCH_3 ; OAr' , wie z.B. Phenoxy; SAr' , wie z.B. S-Phenyl; $N(R^3)_2$, wie z.B. Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino oder Diethylamino; $NHAr'$, wie z.B. Anilino; Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_mCOOR^3$, wie z.B. Carboxy, Methoxycarbonyl, Methoxycarbonyl- 25 methyl oder Ethoxycarbonylethyl; $(CH_2)_mCON(R^3)_2$, wie z.B. Amino-carbonyl, N-Methylaminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl oder Dimethyl-aminoethyl; COR^3 , wie z.B. Formyl, Acetyl oder Propionyl; $S(O)_m A$, wie z.B. Methylsulfonyl; $S(O)_m Ar'$, wie z.B. Phenylsulfonyl; $NHCOA$, wie z.B. 30 Acetamino; $NHCOAr'$, Phenylcarbonylamino; $NHSO_2A$, wie z.B. Methylsulfonylamino; $NHSO_2Ar'$, wie z.B. Phenylsulfonylamino; $SO_2N(R^3)_2$, wie z.B. Dimethylaminosulfonyl; $-O-(CH_2)_p-NH_2$, wie z.B. 2-Amino-ethoxy; $-O-(CH_2)_p-NHA$, wie z.B. 2-Methylamino-ethoxy; $-O-(CH_2)_p-NA_2$, wie z.B. 2-Dimethylamino-ethoxy; $-NH-(CH_2)_p-NH_2$, wie z.B. 35 2-Aminoethylamino; $-NH-(CH_2)_p-NHA$, wie z.B. 2-Methylamino-ethylamino; $-NH-(CH_2)_p-NA_2$, wie z.B. 2-Dimethylamino-ethylamino; $-NA-(CH_2)_p-NH_2$,

wie z.B. (2-Amino-ethyl)-methyl-amino; -NA-(CH₂)_p-NHA, wie z.B. (2-Methylamino-ethyl)-methyl-amino; -NA-(CH₂)_p-NA₂, wie z.B. (2-Dimethylamino-ethyl)-methyl-amino; -O-(CH₂)_n-Het¹, wie z.B. 2-(Pyrrolidin-1-yl)-ethoxy, 2-(1-Piperidin-1-yl)-ethoxy, 2-(Morpholin-4-yl)-ethoxy, 2-(Piperazin-1-yl)-ethoxy, 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy, 2-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy, 2-(4-Hydroxyethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy oder 2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy;
oder Het¹, wie z.B. 1-Pyrrolidiny, 1-Piperidiny, 4-Morpholinyl, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, 4-Piperidiny, 1-Methyl-piperidin-4-yl, 4-Hydroxyethyl-piperazin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl.

Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes Phenyl, weiterhin ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH₂, NHA, NA₂, NHPH, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOA, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONHA, CHO, COA, S(O)_mA, S(O)_mPh, NHCOA, NHCOPh, NHSO₂A, NHSO₂Ph oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl, wie z.B. o-, m- oder p-Tolyl, Biphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Mercapto-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxy-phenyl, o-, m- oder p-Anilino, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Phenylaminophenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxymethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylmethylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Methylaminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Methylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlor-

phenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylamino-phenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 3-Fluor-4-methoxyphenyl;

weiter, vorzugsweise, ungeachtet zusätzlicher Substitutionen z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Iso-indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Ar' bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes Phenyl, weiterhin ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH₂, NHA, NA₂, NHPH, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOA, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONHA, CHO, COA, S(O)_mA, S(O)_mPh, NHCOA, NHCOPh, NHSO₂A, NHSO₂Ph oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl, wie z.B. o-, m- oder p-Tolyl, Biphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Mercapto-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxy-

phenyl, o-, m- oder p-Anilino, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m-
oder p-Phenylaminophenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-
Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m-
oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxy-
5 methylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-
Methoxycarbonylmethylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m-
oder p-Methylaminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m-
oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-
10 Methylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylaminophenyl, o-,
m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-
oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl,
2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-
15 Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2-
Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlor-
phenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylamino-
phenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-
methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-
20 aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-
bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-
4-acetamidophenyl oder 3-Fluor-4-methoxyphenyl.

25 Het bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2-
oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4-
oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder
5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin
30 bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1-
oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -
5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-
Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-
oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-,
35 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-,
5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-,

5 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter
bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothia-
diazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Als Substituent R¹ für Het ist Methylaminocarbonyl besonders bevorzugt.

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, besonders bevorzugt ist Pyridyl.

15 Unsubstituiertes Het¹ bedeutet vorzugsweise z.B. Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Morpholiny oder Piperazinyl.

20 Het¹ bedeutet besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH₂)_nOH substituiert sein kann.

25 Het¹ bedeutet ganz besonders bevorzugt 1-Pyrrolidiny, 1-Piperidiny, 4-Morpholiny, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, 4-Piperidiny, 1-Methyl-piperidin-4-yl, 4-Hydroxyethyl-piperazin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 5,5-Dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl oder 3-Oxo-morpholin-4-yl.

30 Y bedeutet besonders bevorzugt O.

35 Z bedeutet vorzugsweise Ar, besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, -O-(CH₂)_p-NH₂, -O-(CH₂)_p-NHA, -O-(CH₂)_p-NA₂, -NH-(CH₂)_p-NH₂,

-NH-(CH₂)_p-NHA, -NH-(CH₂)_p-NA₂, -NA-(CH₂)_p-NH₂, -NA-(CH₂)_p-NHA,
-NA-(CH₂)_p-NA₂, -O-(CH₂)_n-Het¹, Het¹ oder Hal substituiertes Phenyl.

5 In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Z unsubstituiertes oder ein-,
zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R¹ substituiertes Phenyl,
-Phenylen-X-Ar, z.B. Phenylen-O-Het, -CH₂-Ar oder -CH₂-Phenylen-X-Ar,
wobei Het z.B. unsubstituiertes oder einfach durch R¹ substituiertes Pyridyl
bedeutet.

10 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders
bevorzugt F oder Cl.

15 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auf-
treten, wie z.B. R¹, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig
voneinander sind.

20 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren
besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.
Die Formel I umschließt alle diese Formen.

25 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejeni-
gen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten
Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
Teilformeln Ia bis Ij ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und
30 worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene
Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia X O oder -(CH₂)_n-
 bedeutet;
35

	in Ib	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ¹ substituiertes Het oder Phenyl bedeutet;
5	in Ic	R ¹	A, OH, OA, NH ₂ , NHA, NA ₂ , Hal, (CH ₂) _m CONH ₂ , (CH ₂) _m CONHA, (CH ₂) _m CONA ₂ , -O-(CH ₂) _p -NH ₂ , -O-(CH ₂) _p -NHA, -O-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NHA, -NH-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NH ₂ , 10 -NA-(CH ₂) _p -NHA, -NA-(CH ₂) _p -NA ₂ , -O-(CH ₂) _n -Het ¹ oder Het ¹ , bedeutet;
15	in Id	Het	einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen bedeutet;
	in Ie	Y	O bedeutet;
20	in If	Z	-Ar bedeutet;
25	in Ig	Z	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, OH, OA, NH ₂ , NHA, NA ₂ , -O-(CH ₂) _p -NH ₂ , -O-(CH ₂) _p -NHA, -O-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NHA, -NH-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NHA, -NA-(CH ₂) _p -NA ₂ , -O-(CH ₂) _n -Het ¹ , Het ¹ oder Hal 30 substituiertes Phenyl, bedeutet;
35	in Ih	X Ar	O, unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ¹ substituiertes Het oder Phenyl,

5	R ¹	A, OH, OA, NH ₂ , NHA, NA ₂ , Hal, -O-(CH ₂) _p -NH ₂ , -O-(CH ₂) _p -NHA, -O-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NHA, -NH-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NHA, -NA-(CH ₂) _p -NA ₂ , (CH ₂) _m CONH ₂ , (CH ₂) _m CONHA, (CH ₂) _m CONA ₂ , -O-(CH ₂) _n -Het ¹ oder Het ¹ ,	
10	Het	einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,	
	Het ¹	einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH ₂) _n OH substituiert sein kann,	
15	Y	O,	
	Z	-Ar,	
	A	Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H- Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,	
20	Hal	F, Cl, Br oder I,	
	m	0, 1 oder 2,	
	p	1, 2, 3 oder 4,	
	bedeuten;		
25	in li	X	O,
		Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ¹ substituiertes Het,
30		R ¹	(CH ₂) _m CONH ₂ , (CH ₂) _m CONHA oder (CH ₂) _m CONA ₂ ,
		Het	Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
35		Het ¹	einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH ₂) _n OH substituiert sein kann,
		Y	O,

5	Z	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, OH, OA, NH ₂ , NHA, NA ₂ , -O-(CH ₂) _p -NH ₂ , -O-(CH ₂) _p -NHA, -O-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NHA, -NH-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NHA, -NA-(CH ₂) _p -NA ₂ , -O-(CH ₂) _n -Het ¹ , Het ¹ oder Hal substituiertes Phenyl,
10	A	Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H- Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	m	0, 1 oder 2,
	p	1, 2, 3 oder 4,
15		bedeuten;
20	in Ij Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ¹ substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,
	X	-O- oder -(CH ₂) _n -,
	Y	O,
25	Z	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ¹ substituiertes Phenyl, -Phenylen-X-Ar, -CH ₂ -Ar oder -CH ₂ -Phenylen-X-Ar,
	Het	einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,
30	Het ¹	einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH ₂) _n OH substituiert sein kann,
35	R ¹	A, OH, OA, NH ₂ , NHA, NA ₂ , Hal, (CH ₂) _m CONH ₂ , (CH ₂) _m CONHA, (CH ₂) _m CONA ₂ , S(O) _m A, -O-(CH ₂) _p -NH ₂ , -O-(CH ₂) _p -NHA, -O-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NHA, -NH-(CH ₂) _p -NA ₂ ,

		-NA-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NHA, -NA-(CH ₂) _p -NA ₂ , -O-(CH ₂) _n -Het ¹ oder Het ¹ ,
5	A	Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H- Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	0, 1, 2 oder 3,
	m	0, 1 oder 2,
	p	1, 2, 3 oder 4
10		bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate,
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
15 Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
20 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-
nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch
von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch
25 machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
30 weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem
man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

35 Die Verbindungen der Formel II sind neu, die der Formel III sind in der
Regel bekannt.

5 In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Aryl-

10 sulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).
Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-

15 Verlag, Stuttgart;) beschrieben.
Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBT oder N-Hydroxysuccinimid.

Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel II eingesetzt, worin L OH bedeutet.

20 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel II.

25 Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

30 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 15° und 90°, besonders bevorzugt zwischen 15 und 30°C.

35 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie

Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder
Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol,
n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
5 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-
monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol),
Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon;
Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);
Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefel-
10 kohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitrover-
bindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder
Gemische der genannten Lösungsmittel.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

15 Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer
endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die
vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form
ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen
20 organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten
Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenk-
liche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils
konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbon-
25 säuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch
bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum ent-
sprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum
Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid
30 und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und
Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und
Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin,
Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindun-
gen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der
35 Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese
Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und

anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine,

substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethyl-
5 aminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine,
10 Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und
20 Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat,
30 Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden
35 dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche

Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

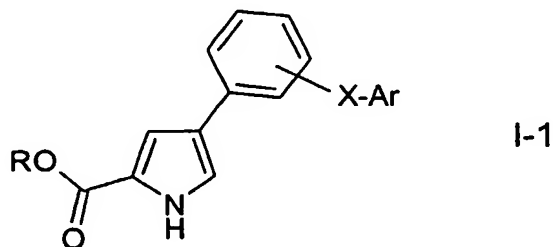
Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel I-1



worin

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,

X -O-, -S-, $-(CH_2)_n$ -, $-C(=O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_nO$ -,
 $-O(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nS$ -, $-S(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nNH$ -,
 $-NH(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nNA$ -, $-NA(CH_2)_n$ -, $-CHHal$ - oder
 $-C(Hal)_2$ -,

R H oder A,

	Het	ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
5	R ¹	A, Ar', OR ³ , SR ³ , OAr', SA', N(R ³) ₂ , NHA', Hal, NO ₂ , CN, (CH ₂) _m COOR ³ , (CH ₂) _m CON(R ³) ₂ , COR ³ , S(O) _m A, S(O) _m Ar', NHCOA, NHCOAr', NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar' oder SO ₂ N(R ³) ₂ ,
	R ³	H, A oder -(CH ₂) _n Ar'-,
10	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH ₂ , NHA, NA ₂ , NHPH, Hal, NO ₂ , CN, (CH ₂) _m COOH, (CH ₂) _m COOA, (CH ₂) _m CONH ₂ , (CH ₂) _m CONHA, CHO, COA, S(O) _m A, S(O) _m Ph, NHCOA, NHCOPh, NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ph oder SO ₂ NH ₂ substituiertes Phenyl,
15	Ph	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, CN, COOR, COOH, NH ₂ , NO ₂ , OH oder OA substituieretes Phenyl,
	A	Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
20	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	0, 1, 2 oder 3,
	m	0, 1 oder 2
	bedeuten,	
25	sowie ihre Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.	

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I-1a, worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I-1 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

	X	O,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ¹ substituiertes Het,
35	R	H oder A,
	R ¹	(CH ₂) _m CONH ₂ , (CH ₂) _m CONHA oder (CH ₂) _m CONA ₂ ,

Het einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O-
und/oder S-Atomen,
bedeuten,

5 sowie ihre Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich
deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

15 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die
eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten,
dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis
1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg
20 einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten
Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und
Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in
Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro
Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungs-
25 einheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis,
wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines
Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen
Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein
30 bekannten Verfahren herstellen.

35 Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über
einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem
(einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem,
topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem),
vaginale oder parenterale (einschließlich subkutanem, intra-

5 muskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

10 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

15 So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

30 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süß-
5 stoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln
10 gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird
15 hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlang-
20 samer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt
25 sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine
30 laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das
35 gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs-

oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung mono-
klonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle
5 gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol
10 oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxy-
15 pyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische
20 Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)
25 allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen,
30 Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff
35 entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer

Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

5 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

10 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspüllmittel.

15 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

20 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver.
25 Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

30 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

35

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

5 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
10 Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so
15 daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

20 Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
25 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

30 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer
35 erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem

Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die
5 tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame
10 Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.
15

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
20 Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- 25 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
30 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate
35 Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5

VERWENDUNG

Wie erläutert, sind die Signalwege für verschiedene Erkrankungen relevant. Folglich eignen sich die Pyrrol-Derivate, indem sie mit einem oder mehreren dieser Signalwege interagieren, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen, die von diesen Signalwegen abhängig sind.

10

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt Kinase-Modulatoren und bevorzugter Kinase-Inhibitoren. Erfindungsgemäß umfassen Kinasen, sind aber nicht beschränkt auf, eine oder mehrere Raf-Kinasen, eine oder mehrere Tie-Kinasen, eine oder mehrere VEGFR-Kinasen, eine oder mehrere PDGFR-Kinasen, p38-Kinase und/oder SAPK2alpha.

20

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

25

30

Bevorzugt sind hierbei die Raf-Kinasen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden, wobei die Raf-Kinase aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und Raf-1 ausgewählt wird.

35

Bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen, vorzugsweise aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht hyperproliferativen Erkrankungen.

5 Hierbei handelt es sich um Krebserkrankungen oder nicht krebsartige Erkrankungen.

Die nicht krebsartigen Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, 10 Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.

Die krebsartigen Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus dermatologischen Tumoren, hämatologischen Tumoren, 15 Sarkomen, Plattenepithelkrebs, Magenkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, Lymphom, Eierstockkrebs, Gebärmutterkrebs und/oder Prostatakrebs. Eine Modulation des Raf-Kinase-Wegs spielt eine noch wichtigere Rolle bei verschiedenen Krebsarten, die eine konstitutive Aktivierung des Raf-Kinase-abhängigen Signalwegs zeigen, wie Melanom, 20 Kolorektalkrebs, Lungenkrebs, Hirnkrebs, Pankreaskrebs, Brustkrebs, gynäkologischer Krebs, Eierstockkrebs, Schilddrüsenkrebs, chronische Leukämie und akute Leukämie, Blasenkrebs, Leberkrebs und/oder Nierenkrebs. Eine Modulation des Raf-Kinase-Wegs spielt auch eine wichtige 25 Rolle bei Infektionskrankheiten, bevorzugt den vorstehend/nachstehend genannten Infektionskrankheiten und besonders bei Helicobacter-pylori-Infektionen während einer Magengeschwüererkrankung.

30 Einer oder mehrere der vorstehend/nachstehend genannten Signalwege und besonders der VEGFR-Kinase-Weg spielt eine wichtige Rolle bei der Angiogenese. Folglich eignen sich aufgrund der Kinase-modulierenden oder -inhibierenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behand- 35 lung von pathologischen Vorgängen oder Erkrankungen, die durch Angiogenese verursacht, vermittelt und/oder gefördert werden, zum Beispiel

durch Einleitung einer Anti-Angiogenese. Pathologische Vorgänge oder Erkrankungen, die durch Angiogenese verursacht, vermittelt und/oder gefördert werden, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Tumore, besonders solide Tumore, Arthritis, besonders rheumatische oder rheumatoide Arthritis, diabetische Retinopathie, Schuppenflechte, Restenose; fibrotische Störungen; Störungen der Mesangiumzellproliferation, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische Mikroangiopathie-Syndrome, Organtransplantatabstoßung, Glomerulopathien, Stoffwechselstörungen, Entzündung und neurodegenerative Erkrankungen und besonders solide Tumore, rheumatische Arthritis, diabetische Retinopathie und Schuppenflechte.

Eine Modulation des p38-Signalwegs spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen kanzerösen und auch bei verschiedenen nichtkanzerösen Störungen, wie Fibrose, Atherosklerose, Restenose, Gefäßerkrankung, Kardiovaskulärerkrankung, Entzündung, Nierenerkrankung und/oder Angiogenese, und besonders nichtkanzerösen Störungen, wie rheumatoider Arthritis, Entzündung, Autoimmunerkrankung, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma und/oder Reizdarm.

Eine Modulation des PDGF-Signalwegs spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen kanzerösen und auch bei verschiedenen nichtkanzerösen Störungen, wie rheumatoider Arthritis, Entzündung, Autoimmunerkrankung, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma und/oder Reizdarm, und besonders nichtkanzerösen Störungen, wie Fibrose, Atherosklerose, Restenose, Gefäßerkrankung, Kardiovaskulärerkrankung, Entzündung, Nierenerkrankung und/oder Angiogenese.

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptor-

modulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie.

„Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkaliierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elnafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridiny-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-

carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-dioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]-acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-mannoheptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasceidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

ASSAYS

Die Assays sind aus der Literatur bekannt und können vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

Allgemein sind erfindungsgemäße Verbindungen als geeignete Kinase-Modulatoren und besonders als geeignete erfindungsgemäße Kinase-Inhibitoren anzusehen, wenn sie eine Wirkung oder eine Aktivität auf eine oder mehrere Kinasen, bevorzugt auf eine oder mehrere Raf-Kinasen, zeigen, die bevorzugt, bestimmt als IC_{50} -Wert, im Bereich von 100 μ mol oder darunter, bevorzugt 10 μ mol oder darunter, bevorzugter im Bereich von 3 μ mol oder darunter, noch bevorzugter im Bereich von 1 μ mol oder darunter und am stärksten bevorzugt im nanomolaren Bereich liegt. Besonders bevorzugt für die erfindungsgemäße Verwendung sind Kinase-Inhibitoren, wie vorstehend/nachstehend definiert, die eine Aktivität, bestimmt als IC_{50} -Wert, auf eine oder mehrere Raf-Kinasen, die bevorzugt A-Raf, B-Raf und C-Raf-1 umfassen oder aus A-Raf, B-Raf und C-Raf-1 bestehen und bevorzugter C-Raf-1 umfassen oder aus C-Raf-1 bestehen, im Bereich von 0,5 μ mol oder darunter und besonderes im Bereich von 0,1 μ mol oder darunter zeigen. In vielen Fällen ist ein IC_{50} -Wert am unteren Ende der angegebenen Bereiche vorteilhaft, und in einigen Fällen ist es sehr wünschenswert, dass der IC_{50} -Wert so klein wie möglich ist oder dass die IC_{50} -Werte so klein wie möglich sind, aber gewöhnlich sind IC_{50} -Werte, die zwischen den vorstehend angegebenen oberen Grenzen und einer unteren Grenze im Bereich von 0,0001 μ mol, 0,001 μ mol, 0,01 μ mol oder sogar über 0,1 μ mol liegen, ausreichend, damit sie die gewünschte pharmazeutische Aktivität zeigen. Die gemessenen Aktivitäten

können jedoch je nach dem entsprechenden gewählten Testsystem oder Assay schwanken.

5 Alternativ kann die vorteilhafte biologische Aktivität der
erfindungsgemäßen Verbindung in *in vitro* Assays, wie *in vitro*
Proliferationsassays oder *in vitro* Wachstumsassays, demonstriert werden.
Geeignete *in vitro* Assays sind im Stand der Technik bekannt, zum
Beispiel aus der hier zitierten Literatur und den in der Literatur zitierten
10 Bezugsstellen, oder können wie nachstehend beschrieben durchgeführt
oder auf dazu analoge Weise entwickelt und/oder durchgeführt werden.

Als Beispiel für einen *in vitro* Wachstumsassay können menschliche
15 Tumorzelllinien, zum Beispiel HCT116, DLD-1 oder MiaPaCa, die mutierte
K-ras-Gene enthalten, in Standard-Proliferationsassays, zum Beispiel für
das Verankerungs-anhängige Wachstum auf Kunststoff oder das Veranke-
rungs-unabhängige Wachstum in Weichagar, verwendet werden. Mensch-
liche Tumorzelllinien sind kommerziell erhältlich, zum Beispiel von ATCC
20 (Rockville, MD), und können gemäß im Stand der Technik bekannten
Verfahren, zum Beispiel in RPMI mit 10% hitzeinaktiviertem fötalem
Rinderserum und 200 mM Glutamin, kultiviert werden. Zellkulturmedien,
fötales Rinderserum und Hilfsstoffe sind kommerziell erhältlich, zum
25 Beispiel von Invitrogen/Gibco/BRL (Karlsruhe, BRD) und/oder QRH
Biosciences (Lenexa, KS). In einem Standard-Proliferationsassay für
Verankerungs-anhängiges Wachstum kann man 3×10^3 Zellen in
Gewebekulturplatten mit 96 Vertiefungen überimpfen und sich anheften
lassen, zum Beispiel über Nacht bei 37 °C in einem Brutschrank bei 5 %
30 CO₂. Die Verbindungen können in Medien in Verdünnungsreihen titriert
und zu den Zellkulturen in 96 Vertiefungen hinzugefügt werden. Man lässt
die Zellen wachsen, zum Beispiel 1 bis 5 Tage, gewöhnlich mit einem
Nachfüllen von frischen, die Verbindung enthaltenden Medien bei etwa der
35 Hälfte der Dauer des Wachstumszeitraums, zum Beispiel an Tag 3, wenn

man die Zellen für 5 Tage wachsen lässt. Die Proliferation kann durch im Stand der Technik bekannte Verfahren überwacht werden, wie durch Messung der Stoffwechselaktivität, zum Beispiel mit einem
5 colorimetrischen Standard-XTT-Assay (Boehringer, Mannheim), der durch ein Standard-ELISA-Plattenlesegerät bei OD 490/560 gemessen wird, durch Messen des ^3H -Thymidin-Einbaus in DNA nach einer 8stündigen Kultur mit $1\mu\text{Ci}$ ^3H -Thymidin, Ernten der Zellen auf Glasfasermatten unter Verwendung einer Zellerntevorrichtung und Messen des ^3H -Thymidin-
10 Einbau durch Flüssigszintillationszählung oder durch Färbetechniken, wie Kristallviolettgefärbung. Andere geeignete zelluläre Assaysysteme sind im Stand der Technik bekannt.

15 Alternativ können für Verankerungs-unabhängiges Zellwachstum 1×10^3 bis 3×10^3 Zellen in 0,4 % Seaplaque-Agarose in RPMI-Vollmedien ausplattiert werden, wobei eine Bodenschicht, die nur 0,64 % Agar in RPMI-Vollmedien enthält, zum Beispiel in Gewebekulturschalen mit 24 Vertiefungen, überschichtet wird. Vollmedien plus Verdünnungsreihen von Verbindungen können zu den Vertiefungen gegeben und, zum Beispiel bei 37°C
20 in einem Brutschrank bei 5 % CO_2 , für einen ausreichenden Zeitraum inkubiert werden, zum Beispiel 10-14 Tage, bevorzugt unter wiederholtem Nachfüllen von frischen, die Verbindung enthaltenden Medien, üblicherweise in Abständen von 3-4 Tagen. Koloniebildung und Gesamtzellmasse können überwacht werden, die durchschnittliche Koloniegröße und die Anzahl der Kolonien können gemäß im Stand der Technik bekannten Verfahren quantifiziert werden, zum Beispiel unter Verwendung von "Image
25 Capture"-Technologie und Bildanalyse-Software. "Image Capture"-Technologie und Bildanalyse-Software, wie Image Pro Plus oder media Cybernetics.
30

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet „übliche Aufarbeitung“: Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

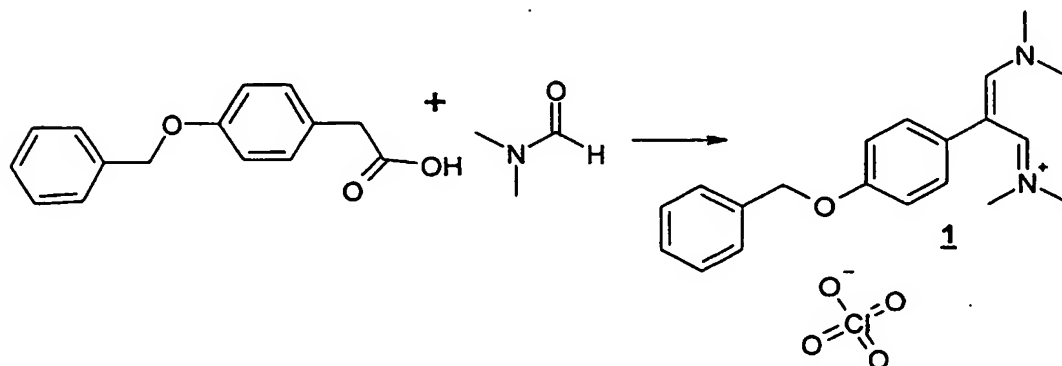
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

Beispiel 1

Herstellung von 4-{4-[5-(4-Chlor-3-trifluormethyl-methyl-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid (**6**)

1.1 Synthese von [2-(4-Benzoyloxyphenyl)-3-dimethylamino-allyliden]-dimethyl-ammoniumperchlorat (**1**)



Zu einer Mischung von 6,7 ml Phosphorylchlorid (73,1 mmol) in 30 mL Dimethylformamid werden 6 g (4-Benzoyloxy-phenyl)-essigsäure unter Schutzgasatmosphäre zugesetzt und 4 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach

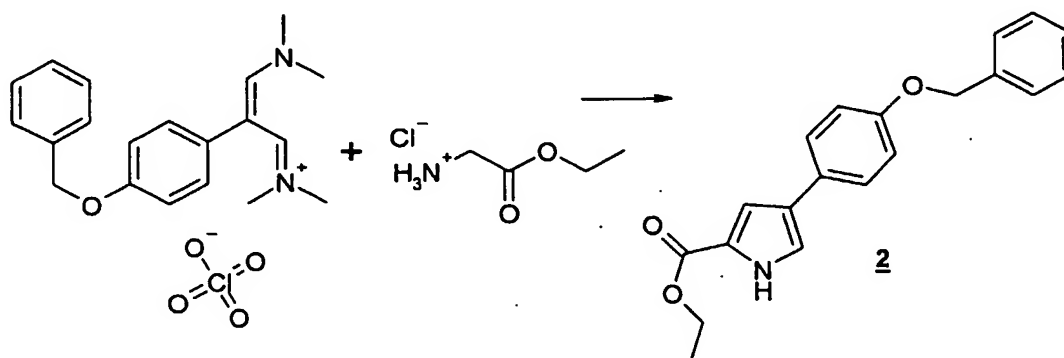
Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und 3,4 g Natriumperchlorat (24,4 mmol) gelöst in 20 mL Wasser zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 9,9 g (98 %) 1, gelbe Kristalle.

5

1.2 Synthese von 4-(4-Benzyloxyphenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester (2)

10

15

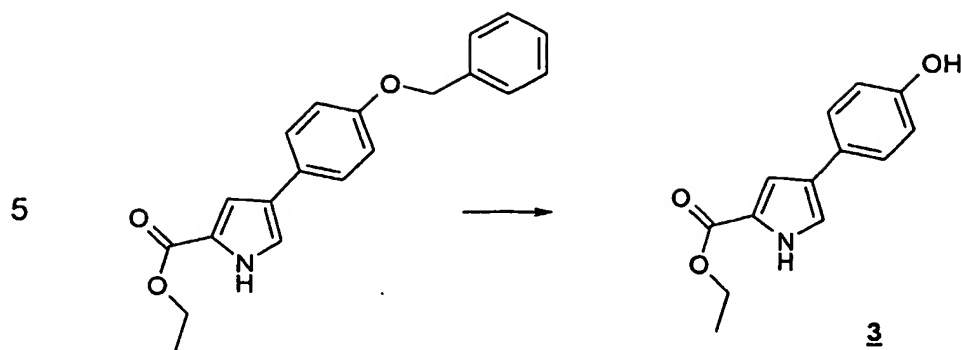


Zu einer Mischung von 10 mL einer 20%igen Natriumethylat-Lösung in Ethanol (27,4 mmol) und 2,3 g (16,4 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid in 130 ml Ethanol werden 4,5 g [2-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-dimethylamino-allyliden]-dimethyl-ammoniumperchlorat 1 unter Schutzgasatmosphäre zugesetzt und 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird nach Abfiltrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten. Ausbeute: 3,4 g (91 %) 2, braune Kristalle.

30

1.3 Synthese von 4-(4-Hydroxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester (3)

35



10

4,5 g (13,3 mmol) 4-(4-Benzyloxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-
ethylester **2** werden in 90 mL Essigsäureethylester mit 1 g Katalysator
(Palladium auf Aktivkohle 5%) versetzt und mit 0,3 l H₂ hydriert. Das
Lösungsmittel wird abgezogen und das Produkt im Vakuum 1 Stunde bei

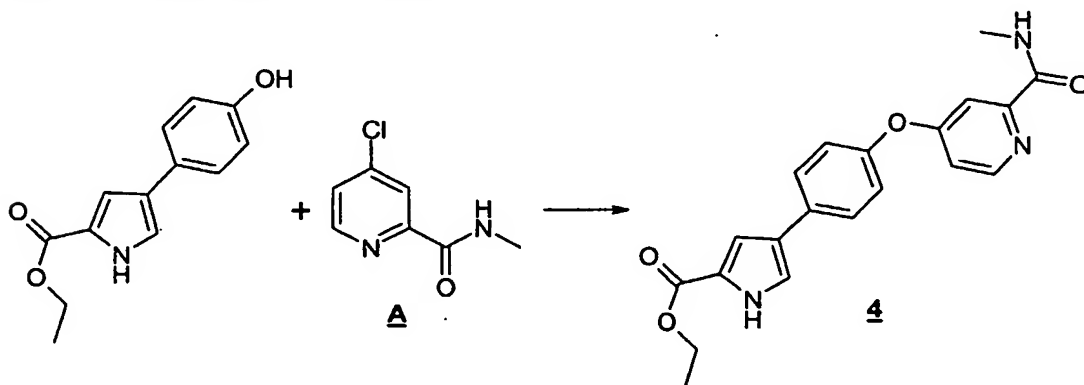
15

50°C getrocknet.
Ausbeute: 2,8 g (91 %) **3**, weisse Kristalle.

20

1.4 Synthese von 4-[4-(2-Methylcarbamoyl-pyridin-4-yloxy)-phenyl]-1*H*-
pyrrol-2-carbonsäureethylester (**4**)

25



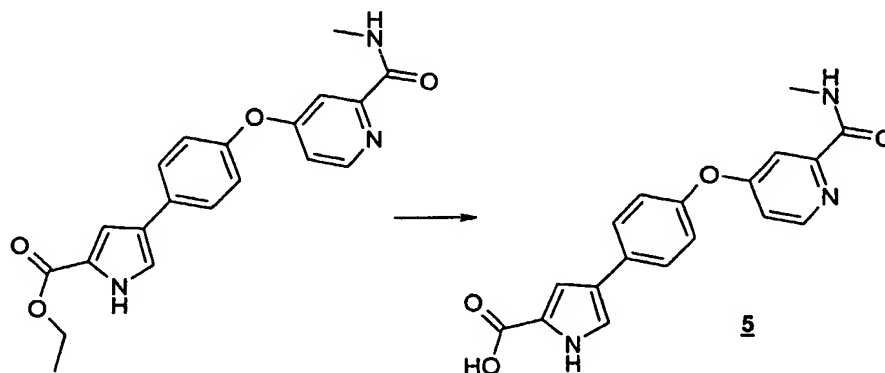
30

35

1,0 g (4,3 mmol) 4-(4-Hydroxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester
3 und 1,1g (6,5 mmol) 4-Chlor-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid **A**
werden gut durchmischt und langsam auf 160°C erhitzt. Nach 48 Stunden
bei 160 °C wird das Reaktionsgemisch nach Abkühlen bis knapp über den
Erstarrungspunkt mit Essigsäureethylester versetzt und zweimal mit 2N

Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt als braunes Öl erhalten. Dieses wird durch Normalphasensäulenchromatographie (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester) gereinigt. Ausbeute: 0,7 g (40%) 4 gelbliche Kristalle.

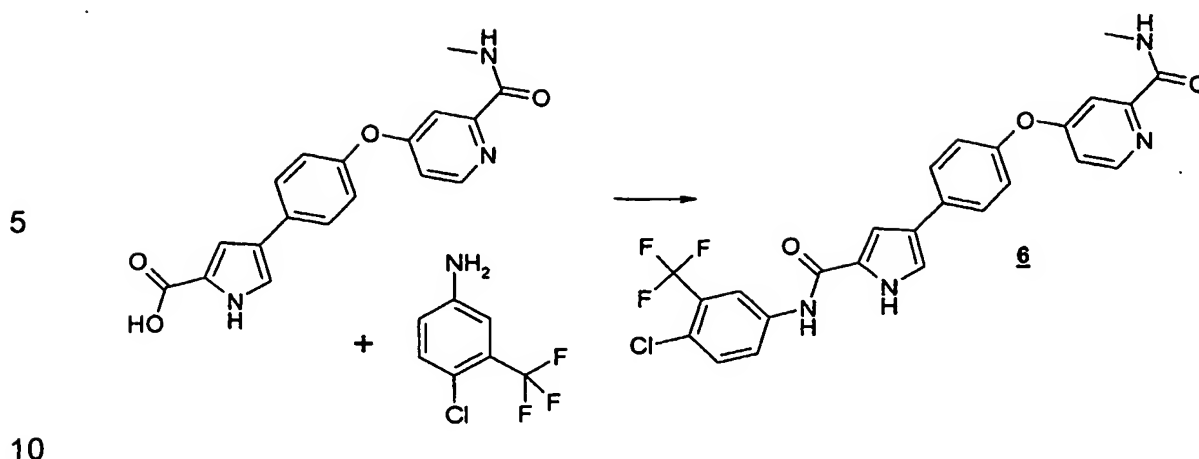
1.5 Synthese von 4-[4-(2-Methylcarbamoyl-pyridin-4-yloxy)-phenyl]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (5)



0,6 g (1,56 mmol) 4-[4-(2-Methylcarbamoyl-pyridin-4-yloxy)-phenyl]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester 4 werden in 5 mL 2N Natronlauge und 20 mL Ethanol 16 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Abdestillieren des Ethanols wird nach Neutralisieren mit konzentrierter Salzsäure mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Einengen wird das Produkt aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute: 0,46 g (85%) 5 gelbe Kristalle.

1.6 Synthese von 4-{4-[5-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid (6)



100 mg (0,3 mmol) 4-[4-(2-Methylcarbamoyl-pyridin-4-yloxy)-phenyl]-1H-pyrrol-2-carbonsäure 5 werden in 3 mL Dimethylformamid gelöst und mit 61 mg (0,3 mmol) 5-Amino-2-chlorbenzotrifluorid, 57 mg (0,3 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid und 45,3 mg (0,3 mmol) 1-Hydroxybenzotriazolhydrat versetzt. Es wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Normalphasensäulenchromatographie (Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester) gereinigt.

Ausbeute: 25 mg (17%) 6 gelbe Kristalle

25

HPLC-Retentionszeit t_r [min]: 3.64

Bedingungen: Gradient 3.5 min

Flußrate: 1.5 ml/min von 80:20 nach 0:100 [H₂O/Acetonitril]

H₂O bzw. Acetonitril enthält 0.01% TFA

30

Säule: Chromolith SpeedROD RP 18 e 50-4.6

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

35

- 4-{3-[5-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.65; EI m/z 515;
- 4-{4-[5-(3-Chlor-4-methyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.48;
- 5 4-{4-[5-(2-Methoxy-5-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.54;
- 4-{3-[5-(3-Chlor-4-methyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.49; EI m/z 461;
- 10 4-{4-[5-(3-Chlor-6-methoxy-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.46;
- 4-{3-[5-(3-Chlor-6-methoxy-methyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.47; EI m/z 477;
- 15 4-{3-[5-(2-Methoxy-5-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.55; EI m/z 510;
- 4-{3-[5-(2,5-Dimethoxy-4-chlor-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.46; EI m/z 507;
- 20 4-{3-[5-(4-Brom-3-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.70; EI m/z 559;
- 4-{3-[5-(3-Trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.50; EI m/z 480;
- 25 4-{3-[5-(4-Tert.-butyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.67; EI m/z 469;
- 4-{3-[5-(3,4-Dichlor-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.63; EI m/z 481;
- 30 4-{3-[5-(4-Chlor-3-methyl-6-methoxy-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.63; EI m/z 491;
- 4-{3-[5-(2,4-Dimethoxy-5-trifluormethoxy-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.69; EI m/z 540;
- 35 4-{3-[5-(2-Dimethylamino-5-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid, tr 3.77; EI m/z 524;

4-{3-[5-(2-(2-Methylamino-ethoxy)-5-methyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyamid, tr 2.65; EI m/z 500;

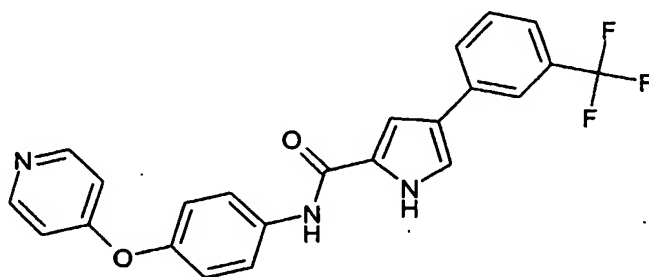
4-{3-[5-(2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyamid, tr 2.45; EI m/z 514;

4-{3-[5-(2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-5-methyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyamid, tr 2.34; EI m/z 527.

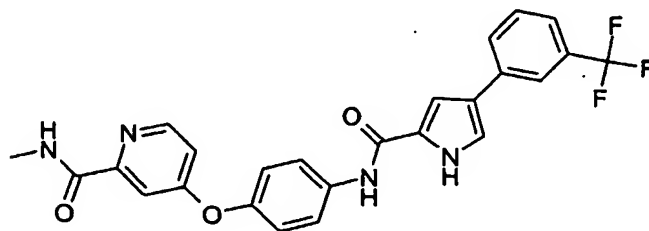
Beispiel 2

Analog Beispiel 1 werden nachstehende Verbindungen erhalten

4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-*N*-[4-(pyridin-4-yloxy)-phenyl]-amid



4-[4-({1-[4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-methanoyl}-amino)-phenoxy]-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyamid



4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-*N*-[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-amid,

5 4-(4-Phenoxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-*N*-[4-(pyridin-4-yloxy)-phenyl]-amid,

4-[4-({1-[4-(4-Chlor-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-methanoyl}-amino)-phenoxy]-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid,

10 4-(4-Chlor-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-*N*-[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-amid,

4-(4-Phenoxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-*N*-(3-trifluormethyl-phenyl)-amid,

15 4-(4-Phenoxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-*N*-(4-chlor-phenyl)-amid,

4-(4-Methylsulfonyl-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-*N*-[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-amid,

20 4-[4-({1-[4-(4-Methylsulfonyl-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]-methanoyl}-amino)-methyl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methylamid,

4-(4-Methylsulfonyl-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-*N*-3-(pyridin-4-yloxy)-benzylamid.

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

5

Beispiel A: Injektionsgläser

10

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

Beispiel B: Suppositorien

20

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

25

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in

30

Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

35

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

5

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10

Beispiel F: Dragees

15

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

20

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

25

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30

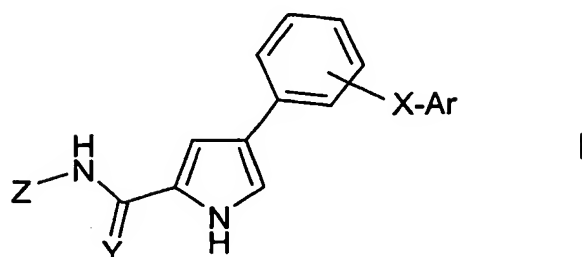
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

- | | |
|----------------|--|
| Ar | unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ¹ substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het, |
| X | -O-, -S-, -(CH ₂) _n -, -C(=O)-, -CH(OH)-, -(CH ₂) _n O-, -O(CH ₂) _n -, -(CH ₂) _n S-, -S(CH ₂) _n -, -(CH ₂) _n NH-, -NH(CH ₂) _n -, -(CH ₂) _n NA-, -NA(CH ₂) _n -, -CHHal- oder -C(Hal) ₂ -, |
| Y | O, S, CH-NO ₂ , C(CN) ₂ oder N-R ⁴ , |
| Z | -Ar, -Ar-X-Ar, -CH ₂ -Ar oder -CH ₂ -Ar-X-Ar, |
| Het | ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, |
| R ¹ | A, Ar', OR ³ , SR ³ , OAr', SAR', N(R ³) ₂ , NHAr', Hal, NO ₂ , CN, (CH ₂) _m COOR ³ , (CH ₂) _m CON(R ³) ₂ , COR ³ , S(O) _m A, S(O) _m Ar', NHCOA, NHCOAr', NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar', SO ₂ N(R ³) ₂ , -O-(CH ₂) _p -NH ₂ , -O-(CH ₂) _p -NHA, -O-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NH-(CH ₂) _p -NHA, -NH-(CH ₂) _p -NA ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NH ₂ , -NA-(CH ₂) _p -NHA, -NA-(CH ₂) _p -NA ₂ , -O-(CH ₂) _n -Het ¹ oder Het ¹ , |
| R ³ | H, A oder -(CH ₂) _n Ar', |
| R ⁴ | H, CN, OH, A, (CH ₂) _m Ar', COR ³ , COAr', S(O) _m A oder S(O) _m Ar', |

35

- 5 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder
fünffach durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH₂,
NHA, NA₂, NHPPh, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_mCOOH,
(CH₂)_mCOOA, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONHA, CHO,
COA, S(O)_mA, S(O)_mPh, NHCOA, NHCOPh, NHSO₂A,
NHSO₂Ph oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl,
- 10 Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,
Hal, CN, COOR, COOH, NH₂, NO₂, OH oder OA
substituiertes Phenyl,
- 15 Het¹ einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-
oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH,
(CH₂)_nHal, NH₂, =NH, =N-OH, =N-OA und/oder
Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann,
- 20 A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome
durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- 20 Hal F, Cl, Br oder I,
n 0, 1, 2 oder 3,
m 0, 1 oder 2,
p 1, 2, 3 oder 4
bedeuten,
- 25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 30 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
X O oder -(CH₂)_n- bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 35 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder
 fünffach durch R¹ substituiertes Het oder Phenyl
 bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

R¹ A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, Hal, (CH₂)_mCONH₂,
(CH₂)_mCONHA, (CH₂)_mCONA₂, -O-(CH₂)_p-NH₂,
-O-(CH₂)_p-NHA, -O-(CH₂)_p-NA₂, -NH-(CH₂)_p-NH₂,
-NH-(CH₂)_p-NHA, -NH-(CH₂)_p-NA₂, -NA-(CH₂)_p-NH₂,
-NA-(CH₂)_p-NHA, -NA-(CH₂)_p-NA₂, -O-(CH₂)_n-Het¹ oder
Het¹ bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin
Het einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O-
 und/oder S-Atomen

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

Y O bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin
 Z -Ar bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 5 Verhältnissen.
8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin
 Z unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder
 10 fünffach durch A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂,
 -O-(CH₂)_p-NH₂, -O-(CH₂)_p-NHA, -O-(CH₂)_p-NA₂,
 -NH-(CH₂)_p-NH₂, -NH-(CH₂)_p-NHA, -NH-(CH₂)_p-NA₂,
 -NA-(CH₂)_p-NH₂, -NA-(CH₂)_p-NHA,
 15 -NA-(CH₂)_p-NA₂, -O-(CH₂)_n-Het¹ oder Het¹ oder Hal
 substituiertes Phenyl bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 20 Verhältnissen.
9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin
 X O,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder
 25 fünffach durch R¹ substituiertes Het oder Phenyl,
 R¹ A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, Hal, -O-(CH₂)_p-NH₂,
 -O-(CH₂)_p-NHA, -O-(CH₂)_p-NA₂,
 -NH-(CH₂)_p-NH₂, -NH-(CH₂)_p-NHA, -NH-(CH₂)_p-NA₂,
 30 -NA-(CH₂)_p-NH₂, -NA-(CH₂)_p-NHA,
 -NA-(CH₂)_p-NA₂, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONHA,
 (CH₂)_mCONA₂, -O-(CH₂)_n-Het¹ oder Het¹,
 Het einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O-
 und/oder S-Atomen,
 35

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
- Het¹ einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH₂)_nOH substituiert sein kann,
 Y O,
 Z -Ar,
 A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 0, 1 oder 2,
 p 1, 2, 3 oder 4
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin
 X O,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹ substituiertes Het,
 R¹ (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONHA oder (CH₂)_mCONA₂,
 Het Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
 Het¹ einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH₂)_nOH substituiert sein kann,
 Y O,
 Z unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂,
 -O-(CH₂)_p-NH₂, -O-(CH₂)_p-NHA, -O-(CH₂)_p-NA₂,
 -NH-(CH₂)_p-NH₂, -NH-(CH₂)_p-NHA, -NH-(CH₂)_p-NA₂,
 -NA-(CH₂)_p-NH₂, -NA-(CH₂)_p-NHA,

- NA-(CH₂)_p-NA₂, -O-(CH₂)_n-Het¹ oder Het¹ oder Hal substituiertes Phenyl,
- 5 A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- m 0, 1 oder 2,
- p 1, 2, 3 oder 4
- bedeuten,
- 10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 15 11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R¹ substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,
- X -O- oder -(CH₂)_n-,
- 20 Y O,
- Z unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R¹ substituiertes Phenyl, -Phenylen-X-Ar, -CH₂-Ar oder -CH₂-Phenylen-X-Ar,
- 25 Het einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,
- Het¹ einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH₂)_nOH substituiert sein kann,
- 30 R¹ A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, Hal, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONHA, (CH₂)_mCONA₂, S(O)_mA, -O-(CH₂)_p-NH₂, -O-(CH₂)_p-NHA, -O-(CH₂)_p-NA₂, -NH-(CH₂)_p-NH₂, -NH-(CH₂)_p-NHA, -NH-(CH₂)_p-NA₂, -NA-(CH₂)_p-NH₂, -NA-(CH₂)_p-NHA, -NA-(CH₂)_p-NA₂, -O-(CH₂)_n-Het¹ oder
- 35 Het¹

A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,

m 0, 1 oder 2,

p 1, 2, 3 oder 4

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

4-{4-[5-(4-Chlor-3-trifluormethyl-methyl-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid,

4-{3-[5-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid,

4-{4-[5-(3-Chlor-4-methyl-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid,

4-{4-[5-(2-Methoxy-5-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid,

4-{3-[5-(3-Chlor-4-methyl-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid,

4-{4-[5-(3-Chlor-6-methoxy-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid;

4-{3-[5-(3-Chlor-6-methoxy-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid,

4-{3-[5-(2-Methoxy-5-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid,

4-{3-[5-(2,5-Dimethoxy-4-chlor-phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-N-methylamid,

4-{3-[5-(4-Brom-3-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

4-{3-[5-(3-Trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

5 4-{3-[5-(4-Tert.-butyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

4-{3-[5-(3,4-Dichlor-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

10 4-{3-[5-(4-Chlor-3-methyl-6-methoxy-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

4-{3-[5-(2,4-Dimethoxy-5-trifluormethoxy-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

15 4-{3-[5-(2-Dimethylamino-5-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

4-{3-[5-(2-(2-Methylamino-ethoxy)-5-methyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

20 4-{3-[5-(2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

25 4-{3-[5-(2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-5-methyl-phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-phenoxy}-pyridin-2-carbonsäure-*N*-methyramid,

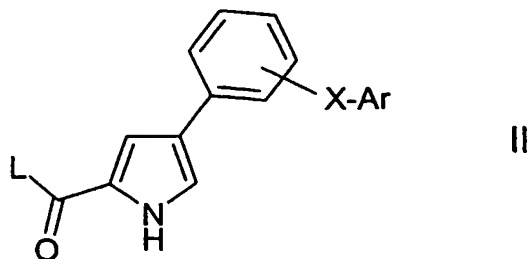
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30 13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

35

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Y O bedeutet,
eine Verbindung der Formel II

5



10

worin X und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

15

mit einer Verbindung der Formel III

20



worin Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

25

umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

30

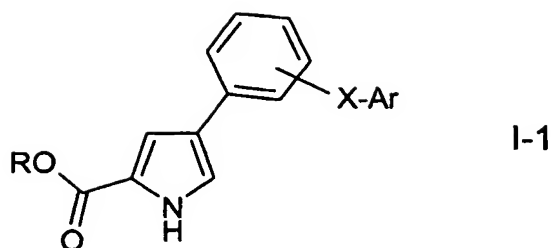
14. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

35

15. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1
sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen,
5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten,
bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der
Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.
- 10 16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich um Raf-Kinase
handelt.
- 15 17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, von Verbindungen der
Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Krankheiten, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder
propagiert werden.
- 20 18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei die Raf-Kinase aus der
Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und Raf-1 ausgewählt wird.
- 25 19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei die Erkrankungen ausgewählt
sind aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht hyper-
proliferativen Erkrankungen.
- 30 20. Verwendung nach Anspruch 17 oder 19, wobei die Erkrankung Krebs
ist.
- 35 21. Verwendung nach Anspruch 17 oder 19, wobei die Erkrankung nicht
krebsartig ist.
22. Verwendung nach Anspruch 17, 19 oder 21, wobei die nicht
krebsartigen Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose,

Vernarbung, Helicobacter Pylori Infektion, Influenza A, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.

- 5 23. Verwendung nach einem der Ansprüche 17, 19 oder 20, wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
Melanom, Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs,
10 Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischem Krebs, Eierstockkrebs, Ovarkrebs, Gebärmutterkrebs, Prostatakrebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, chronischer Leukämie und akuter Leukämie.
- 15 24. Verwendung nach einem der Ansprüche 15-18, wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe
Arthritis, Restenose; fibrotischen Störungen; Störungen der
Mesangiumzellproliferation, diabetischer Nephropathie, maligner
20 Nephrosklerose, thrombotischen Mikroangiopathie-Syndromen, Organtransplantatabstoßung, Glomerulopathien, Stoffwechselstörungen, Entzündung, soliden Tumoren, rheumatischer Arthritis, diabetischer Neuropathie und neurodegenerativen Erkrankungen.
- 25 25. Verwendung nach einem der Ansprüche 15-18, wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe
heumatoider Arthritis, Entzündung, Autoimmunerkrankung,
30 chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Reizdarm, Fibrose, Atherosklerose, Restenose, Gefäßerkrankung, Kardiovaskulärerkrankung, Entzündung, Nierenerkrankung und Angiogenesestörungen.
- 35 26. Zwischenverbindungen der Formel I-1



worin

10	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,
15	X	-O-, -S-, $-(CH_2)_n$ -, $-C(=O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_nO$ -, $-O(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nS$ -, $-S(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nNH$ -, $-NH(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nNA$ -, $-NA(CH_2)_n$ -, $-CHHal$ - oder $-C(Hal)_2$ -,
	R	H oder A,
20	Het	ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
	R^1	A, Ar' , OR^3 , SR^3 , OAr' , SAr' , $N(R^3)_2$, $NHAr'$, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_mCOOR^3$, $(CH_2)_mCON(R^3)_2$, COR^3 , $S(O)_mA$, $S(O)_mAr'$, $NHCOA$, $NHCOAr'$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar'$ oder $SO_2N(R^3)_2$,
25	R^3	H, A oder $-(CH_2)_nAr'$ -,
	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH_2 , NHA, NA_2 , $NHPh$, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOA$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCONHA$, CHO, COA, $S(O)_mA$, $S(O)_mPh$, $NHCOA$, $NHCOPh$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ph$ oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,
30	Ph	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, CN, COOR, COOH, NH_2 , NO_2 , OH oder OA substituierendes Phenyl,
35		

A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,

m 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

27. Zwischenverbindungen nach Anspruch 26,

worin

X O,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹ substituiertes Het,

R H oder A,

R¹ (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONHA oder (CH₂)_mCONA₂.

Het einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

bedeuten,

sowie ihre Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012076

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/12 C07D207/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	US 2004/138269 A1 (SUN CONNIE LI ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15) Seite 2, rechte Spalte, Formel (II) Seite 6, linke Spalte, Absatz 1	1-27
A	WO 03/022833 A (NAYLOR ANTOINETTE ; DEAN DAVID KENNETH (GB); SMITHKLINE BEECHAM PLC (G) 20 March 2003 (2003-03-20) page 1, line 3 - line 5 Seite 1, Formel (I) page 7, line 16 - line 18 page 7, line 23 page 8, line 14 examples 2,3	1-27



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 2005

Date of mailing of the international search report

20/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

ational Application No

PCT/EP2004/012076

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004138269	A1	15-07-2004	NONE	
WO 03022833	A	20-03-2003	WO 03022833 A1	20-03-2003
			EP 1432697 A1	30-06-2004
			US 2004254186 A1	16-12-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D401/12 C07D207/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	US 2004/138269 A1 (SUN CONNIE LI ET AL) 15. Juli 2004 (2004-07-15) Seite 2, rechte Spalte, Formel (II) Seite 6, linke Spalte, Absatz 1	1-27
A	WO 03/022833 A (NAYLOR ANTOINETTE ; DEAN DAVID KENNETH (GB); SMITHKLINE BEECHAM PLC (G) 20. März 2003 (2003-03-20) Seite 1, Zeile 3 - Zeile 5 Seite 1, Formel (I) Seite 7, Zeile 16 - Zeile 18 Seite 7, Zeile 23 Seite 8, Zeile 14 Beispiele 2,3	1-27

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Januar 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/01/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012076

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004138269 A1	15-07-2004	KEINE	
WO 03022833 A	20-03-2003	WO 03022833 A1	20-03-2003
		EP 1432697 A1	30-06-2004
		US 2004254186 A1	16-12-2004